



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 14 DEC. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT**

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/3

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 250899

REMISE DES PIÈCES DATE <b>11 OCT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>11 OCT. 2002</b> <b>0212646</b>		Réserve à l'INPI <b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE          À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) PPAROX			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____ N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> ASSOCIATION ENTRE UN LIGAND DES RECEPTEURS ACTIVES PAR LES PROLIFERATEURS DE PEROXISOMES ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ          OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE          LA DATE DE DÉPÔT D'UNE          DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 2 . . / 3 .

REMISE 11 PIÈCES DATE 11 OCT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0212646 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		PPAROX	
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N°	
<b>5 DEMANDEUR</b>			
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	3, rue Michel Ange	
	Code postal et ville	75794	PARIS Cedex 16
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<b>5 DEMANDEUR</b>			
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Pays			
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>  C. KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  C. TRAN	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 3/3

REMISE DES PIÈCES DATE <b>11 OCT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0212646</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 260899
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		PPAROX		
<b>6 MANDATAIRE</b>				
Nom		KUEHM-CAUBERE		
Prénom		Catherine		
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel				
Adresse	Rue	12, place de La Défense		
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>				
<b>7 INVENTEUR (S)</b>				
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques. <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes				
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  C. TRAN		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne l'association entre un ou plusieurs ligands sélectifs des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes (PPAR) et un agent antioxydant et son utilisation dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

5 L'obésité est un problème majeur de santé publique dans tous les pays développés. En progression constante également dans les pays en voie de développement, elle atteint une population de plus en plus jeune. L'obésité est un désordre chronique de déséquilibre énergétique caractérisé par un excès de prise énergétique à long terme comparé à une  
10 dépense énergétique limitée entraînant le stockage de cet excès d'énergie sous forme de tissu adipeux blanc.

Les surcharges en tissus adipeux contribuent directement à des problèmes de fatigue, d'essoufflement, d'apnée du sommeil et d'ostéoarthrite.

L'obésité est un facteur de risque bien établi pour le développement de l'insulino-résistance, de la dyslipidémie et en dernier lieu du diabète non insulino-dépendant. C'est un  
15 facteur favorisant les maladies cardiovasculaires et elle est associée à une augmentation significative des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de calculs vésiculaires, de dysfonctions respiratoires, d'ostéoarthrite, de plusieurs formes de cancer et de mort prématurée.

La stratégie pharmacologique pour réduire l'obésité présente deux alternative : soit réduire  
20 la masse grasse en modifiant les entrées énergétiques et/ou en modifiant la répartition des nutriments entre la graisse et les tissus maigres, soit s'opposer ou réverser les conséquences métaboliques de l'augmentation de masse grasse sans nécessairement avoir un impact sur le degré d'obésité par lui-même.

Chez les obèses, il a été démontré que la génération d'espèces oxygénées réactives libérées par les monocytes et les leucocytes était fortement augmentée par rapport à des sujets non obèses (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Les concentrations plasmatiques élevées de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) chez les obèses stimulent les processus inflammatoires (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) et sont responsables de la génération d'espèces oxygénées réactives par les leucocytes (Oncogene, 1998; 17, 1639-1651).

L'état pathologique de l'obésité est également associé à une augmentation de l'oxydation des lipides et des protéines qui peut être à l'origine de concentrations plasmatiques importantes d'acides 9 et 13 hydroxyoctadécadiénoïques (9-HODE et 13-HODE) (Totowa : Humano. Press., 1998, 147-155), index clés de la peroxydation lipidique (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Parallèlement, les capacités "antioxydantes" de l'organisme diminuent.

Chez les sujets obèses, il a été démontré que la prise alimentaire excessive génère des dommages lipidiques et protéiques importants. La surconsommation de calories chez les obèses peut entraîner la génération de radicaux libres et les exposer à des lésions oxydatives importantes contribuant à maintenir l'état d'obésité.

Les marqueurs spécifiques de l'oxydation sont significativement diminués lors d'une diète de 48 heures ou d'une restriction calorique qui s'accompagne de perte de poids (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

Une stratégie visant à réduire la "charge en oxydation" de l'organisme tout en favorisant les métabolismes lipidique et glucidique devrait conduire à une exacerbation des effets et par voie de conséquence à une perte de poids chez les sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale.

Parmi les composés capables de favoriser les métabolismes lipidique et glucidique, les ligands sélectifs des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisome ou PPAR sont des composés particulièrement intéressants.

Les PPAR(s) sont une famille de récepteurs nucléaires hormonaux comprenant trois sous-types distincts :  $\alpha$ ,  $\beta$  (encore appelé  $\delta$  ou NUC1) et  $\gamma$  (qui présente trois isoformes :  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  et  $\gamma_3$ ).

Ils ont été initialement clonés comme des récepteurs nucléaires qui médient les effets de proliférateurs de peroxisomes sur la transcription génique, mais il est clair qu'un très grand nombre de composés naturels comme les eicosanoïdes et les acides gras peuvent également activer les PPAR(s).

Comme un certain nombre d'autres récepteurs nucléaires aux hormones, les protéines PPAR(s) se lient sur des promoteurs sous la forme d'hétérodimères avec le récepteur à l'acide 9 cis rétinolique : RXR. L'hétérodimère PPAR/RXR peut être activé par la liaison d'un ligand spécifique de l'un des deux récepteurs mais l'activation maximale s'effectue avec la présence de deux ligands.

Les PPAR(s) sont des facteurs de transcription, dépendants des ligands, ce qui signifie que l'activation de la transcription des gènes cibles dépend strictement de la liaison du ligand.

Certains ligands comme les acides gras mono ou polyinsaturés ou les acides gras saturés se lient sur les trois sous-types de récepteurs. Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne comme l'acide linoléique ou des acides gras conjugués ou oxydés se lient avec une haute affinité sur PPAR $\alpha$ .

La plus importante fonction des PPAR(s) provient de leur expression tissu-dépendante et de l'identité de leurs gènes cibles très souvent impliqués exclusivement dans le transport et le métabolisme des lipides et des carbohydrates.

La souris PPAR $\alpha$  KO développe de l'obésité et de l'hypertriglycéridémie même si la prise calorique quotidienne n'augmente pas. Ces effets sont expliqués en grande partie par la réduction de la capture des acides gras par le foie et l'inhibition de leur oxydation (J. Biol. Chem., 1998, 273, 29577-29585).



Le foie est un organe à capacité oxydative pour les acides gras. Lorsque l'oxydation hépatique des acides gras est optimisée, la thermogénèse s'enclenche et transforme l'énergie disponible en chaleur avec diminution du quotient respiratoire et augmentation de la vitesse du métabolisme basal. Ces circonstances sont très favorables à la perte de tissu adipeux (Med. Hypotheses, 1999, 52(5), 407-416).

La stratégie consistant à désinhiber les processus enzymatiques de l'oxydation hépatique des acides gras tout en assurant une stimulation transcriptionnelle des gènes activés par les PPAR(s) et impliqués dans les processus métaboliques lipidique et glucidique doit aboutir à une diminution des acides gras libres plasmatiques et une lipolyse modérée des adipocytes constituant le tissu adipeux viscéral entraînant à long terme une régression de l'obésité viscérale et donc une perte de poids corporel.

La présente invention concerne plus particulièrement l'association entre un ou plusieurs composés ligands des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes et un agent antioxydant.

Cette association présente des propriétés pharmacologiques tout à fait remarquables dans le domaine de l'obésité.

Plus particulièrement, les ligands PPAR selon l'invention sont des ligands sélectifs des sous-types réceptoriels  $\alpha$  et/ou  $\gamma$ .

Avantageusement, l'association selon l'invention contient un ligand sélectif PPAR $\alpha$  ou un ligand sélectif PPAR $\gamma$ .

Une variante avantageuse concerne l'association selon l'invention dans laquelle le ligand PPAR est un ligand mixte des sous-types réceptoriels  $\alpha$  et  $\gamma$ .

Une association selon l'invention particulièrement intéressante est celle contenant un ligand PPAR sélectif du sous-type réceptoriel  $\alpha$  et un ligand PPAR sélectif du sous-type réceptoriel  $\gamma$ .

5 Les ligands PPAR $\alpha$  et/ou  $\gamma$  selon l'invention sont avantageusement représentés par le gemfibrozyl, le WY-14,643, la pioglitazone et encore plus préférentiellement par la rosiglitazone.

Les ligands PPAR selon l'invention sont également représentés par les composés décrits dans les demandes WO 9736579, WO 9731907, WO9728115, WO9638415, WO9727857, WO9725042, WO9701420, WO9640128, WO2000064888 et WO2000064876.

10 Les agents antioxydants selon l'invention sont représentés par différentes catégories de composés :

- des agents antiradicalaires ou piègeurs de radicaux libres,
- des agents antilipoperoxydants,
- des agents chélatants,
- 15 - des agents capables de régénérer les antioxydants endogènes comme le glutathion, la vitamine C ou la vitamine E.

L'agent antioxydant de l'association selon l'invention est plus préférentiellement représenté par des dérivés de quinones comme l'ubiquinone ou coenzyme Q<sub>10</sub>, qui agit en tant que piègeur et radicaux libres mais qui est également capable de régénérer de la vitamine E.

20 Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés ligands PPAR et antioxydants selon l'association font également partie intégrante de l'invention.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, 25 citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc...

L'association préférée selon l'invention est la rosiglitazone et le coenzyme Q<sub>10</sub>.

- 5 Par ailleurs, l'association selon l'invention entre un composé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant possède des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes : la demanderesse a en effet mis en évidence l'existence d'une synergie entre les deux composés de l'association permettant d'obtenir une réduction très significative de la masse grasse corporelle la rendant utile dans le traitement et/ou la
- 10 prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

- L'obésité aux Etats-Unis atteint 20 % des hommes et 25 % des femmes. Sont considérés comme obèses les patients d'indice de poids corporel ( $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ ) supérieur ou égal à 30 (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47 ; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426).
- 15 L'obésité ( $IMC \geq 30$ ) et les surcharges pondérales ( $25 < IMC < 30$ ) peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent survenir à la suite d'une dérégulation de la prise de nourriture, d'une dérégulation hormonale ou encore à la suite de l'administration d'un traitement : un traitement antidiabétique de type II avec les sulphonylurées entraîne une prise de poids chez les patients. De même dans le diabète de type I (insulino-dépendant),
- 20 l'insulinothérapie est également une source de prise de poids corporel chez les malades (In Progress in Obesity Research, 8<sup>th</sup> International Congress on Obesity, 1999, 739-746 ; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

- L'obésité et les surcharges pondérales sont des facteurs de risque bien établis pour les maladies cardiovasculaires : elles sont associées à une augmentation significative des
- 25 risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non-insulino-dépendant car elles prédisposent à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et à l'apparition de maladies macrovasculaires (néphropathies, rétinopathies, angiopathies).

D'autres pathologies sont la conséquence de l'obésité ou de surcharges pondérales : on peut citer en particulier les calculs vésiculaires, les dysfonctions respiratoires, l'ostéoarthrite, plusieurs formes de cancers et dans les cas d'obésité très sévère la mort prématurée (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385 ; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

- 5 L'association selon l'invention permet d'obtenir une perte de poids qui même modérée réduit significativement tous les facteurs de risque associés à l'obésité (Int. J. Obes., 1997, 21, 55-9 ; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).

10 L'association selon l'invention trouve donc son utilité dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

En particulier, l'association selon l'invention est utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II .

- 15 L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre un ou plusieurs dérivés favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et plus particulièrement un ou plusieurs ligands PPAR et un agent antioxydant telle que définie précédemment en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

- 20 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

- 25 En particulier, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant la rosiglitazone comme le coenzyme Q<sub>10</sub> en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g de chaque composant de l'association par 24 heures en une ou plusieurs prises.

- 5 Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

#### **EXEMPLE A : Variation du poids corporel**

Des souris mâles C57 Black 6 ob/ob de 8 à 12 semaines ont été utilisées. Ces souris sont diabétiques (type II) et souffrent d'hyperglycémie, d'hypertriglycémie et d'hyperinsulinémie. Après mise en quarantaine d'une semaine, elles ont été pesées puis  
10 randomisées en fonction de leur poids, et 6 groupes homogènes (poids de départ non significativement différent) ont été formés. Après avoir été pesées, ces souris sont traitées à la rosiglitazone (antidiabétique) seule ou en association avec le coenzyme Q<sub>10</sub>. Les molécules sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 14 jours dans  
15 une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H<sub>2</sub>O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous les jours et le poids obtenu après 14 jours de traitement est relevé.

Le traitement avec la rosiglitazone seule conduit à une augmentation de poids des souris supérieure ou égale à 5 grammes correspondant environ à 10% de plus que leur poids initial. L'association rosiglitazone+coenzyme Q<sub>10</sub> permet de réverser cette prise de poids  
20 d'au moins 50% et met en évidence l'efficacité de l'association dans la réduction du poids corporel.

#### **EXEMPLE B : Composition pharmaceutique**

100 comprimés dosés à 30 mg de rosiglitazone et 10 mg de coenzyme Q<sub>10</sub>

rosiglitazone .....	3 g
25 Coenzyme Q <sub>10</sub> .....	1 g
Amidon de blé .....	20 g

- 9 -

	Amidon de maïs .....	20 g
	Lactose .....	30 g
	Stéarate de magnésium.....	2 g
	Silice.....	1 g
5	Hydroxypropylcellulose.....	2 g

**REVENDICATIONS**

1. Association contenant un ou plusieurs ligands des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes et un agent antioxydant.
2. Association selon la revendication 1 dans laquelle le ligand PPAR est sélectif du sous-type réceptoriel  $\alpha$ .
3. Association selon la revendication 1 dans laquelle le ligand PPAR est sélectif du sous-type réceptoriel  $\gamma$ .
4. Association selon la revendication 1 dans laquelle le ligand PPAR est un ligand mixte des sous-types réceptoriels  $\alpha$  et  $\gamma$ .
5. Association selon la revendication 1 contenant un ligand sélectif du sous-type réceptoriel  $\alpha$  et un ligand sélectif du sous-type réceptoriel  $\gamma$ .
6. Association selon la revendication 1 dans laquelle le ligand PPAR est la rosiglitazone ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
7. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est l'ubiquinone ou coenzyme Q<sub>10</sub>.
8. Association selon la revendication 1 qui est la rosiglitazone et le coenzyme Q<sub>10</sub>.
9. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un ou plusieurs ligands PPAR en association avec un agent antioxydant selon l'une des revendications 1 à 8 seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité.

**11.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'obésité induite par un traitement thérapeutique.

**12.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'obésité induite par un traitement du diabète de type I ou II.

**13.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

**14.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.

**15.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.





DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		PPAROX	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		02.12.666	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) ASSOCIATION ENTRE UN LIGAND DES RECEPTEURS ACTIVES PAR LES PROLIFERATEURS DE PEROXISOMES ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS Cedex 16 (France)	
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CASTEILLA	
Prénoms		Louis	
Adresse	Rue	46, avenue des Troubadours	
	Code postal et ville	31750	ESCALQUENS (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PENICAUD	
Prénoms		Luc	
Adresse	Rue	32, rue de Puymaurin	
	Code postal et ville	31400	TOULOUSE (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DACQUET	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	5, rue des Dardanelles	
	Code postal et ville	75017	PARIS (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 11 octobre 2002 C. KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ



Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		PPAROX	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0212646	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) ASSOCIATION ENTRE UN LIGAND DES RECEPTEURS ACTIVES PAR LES PROLIFERATEURS DE PEROXISOMES ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS cedex 16 (France)	
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 11 octobre 2002 C. KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**